

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

НАМШИРЫН ЭНХ-АМГАЛАН

**ИЙЛДСИЙН АСИММЕТРИК ДИМЕТИЛАРГИНИНЫ ТҮВШИНГ
СУДАСНЫ ХӨШҮҮН ЧАНАРТАЙ ХОЛБОН СУДАЛСАН НЬ**

Е 720212-Физиологи

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2014 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

НАМШИРЫН ЭНХ-АМГАЛАН

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

Ийлдсийн Асимметрик Диметиларгинины түвшинг судасны хөшүүн чанартай холбон судалсан нь

Үндэслэл:

Судасны ханын хэвийн бүтэц, тонусыг хадгалж байдаг гол хүчин зүйл бол эндотел бөгөөд түүний үйл ажиллагаа алдагдах нь ийлдсийн асимметрик диметиларгинины (АДМА) түвшин ихсэлтээр илэрч болно. АДМА нь L-аргинин амин хүчилтэй аналог бүтэцтэй ба хоёр метил бүлэг агуулдгаараа ялгаатай бөгөөд эндотелийн нитрик оксид синтетаз ферментийг хориглосноор нитрик оксидын үүсэлт багасдаг. Судасны хөшүүн чанарыг илтгэх үзүүлэлт болох зүрх-шагайн судасны индексийг тодорхойлох нь судас хатуурлыг эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрэхээс өмнө буюу судасны эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийн түвшинд оношлох боломж олгодог. Иймээс бид судасны эндотелийн үйл ажиллагааны эрт үеийн өөрчлөлтийг илэрхийлэх биомаркерын нэг болох ийлдсийн АДМА-ы түвшинг судасны хөшүүн чанар болон бусад эрсдэлт хүчин зүйлстэй холбон судалсанаар судас хатуурлаас үүдэлтэй эмгэгээс урьдчилан сэргийлэх боломжтой хэмээн энэхүү судалгааг хийлээ.

Судалгааны ажлын зорилго

Судасны эндотел эсийн үйл ажиллагааны эрт үеийн өөрчлөлтийг илэрхийлдэг үзүүлэлт болох ийлдсийн Асимметрик диметиларгинины түвшин болон судасны хөшүүн чанарыг тодорхойлж, судас хатуурлын уламжлалт эрсдэлт хүчин зүйлстэй уялдуулан судлах

Судалгааны материал, аргазүй:

Титэм судасны хатууралтай 30 өвчтөн ба харьцангуй эрүүл 60 хүнд тохиолдол-хяналтын судалгааны загвар ашиглан уг судалгааг хийв. Ийлдсийн АДМА-ы түвшинг ELISA Kit ашиглан фермент холбох урвалаар тодорхойлов.

Судалгааны үр дүн:

АДМА-ы түвшин хяналтын бүлэгт 12.9 ± 4.3 нг/мл, тохиолдлын бүлэгт 27.8 ± 11.7 нг/мл байгаа нь статистик ач холбогдолтой ялгаатай ($p < 0.0001$) байв. АДМА-ы түвшин нь тохиолдлын бүлгийн 40-49 насанд 17.4 ± 4.5 нг/мл, 50-59 насанд 24.8 ± 8.3 нг/мл, 60-69 насанд 37.3 ± 9.07 нг/мл байсан бол хяналтын бүлгийн 40-49 насанд 11.04 ± 3.7 нг/мл, 50-59 насанд 13.5 ± 3.7 нг/мл, 60-69 насанд 18.6 ± 3.1 нг/мл болж аль ч бүлэгт насны аяар нэмэгдэж байна. Харин хүйсээс хамаарсан ялгаатай байдал ажиглагдсангүй ($p > 0.05$). ЗШСИ тохиолдлын бүлэгт (8.68 ± 0.8), хяналтын бүлгээс

(8.07 ± 0.6) статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ($p < 0.05$) нэмэгдэж өөрчлөгдсөн нь судасны хөшүүн чанар ихэссэн болохыг илтгэнэ.

АДМА-ы түвшин 1 нг/мл-ээр ихсэхэд ЗШСИ 9.8%-р ($OR=1.1$; CI 95% 1.03 : 1.17) нэмэгдэж болно. Судас хатууралд ийлдсийн АДМА-ы түвшин бусад үзүүлэлтээс илүүтэй нөлөөлж ($OR=1.675$; CI 95% 1.007:1.168), АДМА-ы түвшин 1нг/мл хэмжээгээр нэмэгдэхэд судас хатуурлаар өвчлөх эрсдэл 1.6 дахин ихсэж байна. Мөн ийлдсийн нийт холестерол ба БНЛП-ХС түвшин 1 мг/дл-р ихсэхэд эрсдэл 0.9%-р нэмэгдэж болохыг логистик регрессийн шинжилгээний үр дүн илэрхийлж байна.

Дүгнэлт:

Ийлдсийн АДМА-ы түвшин нь наснаас шууд, хүйсээс үл хамаарч, титэм судасны хатуурлын үед хэвийнхээс илүүтэй нэмэгдэж буй нь судас хатуурах эрсдэл болж байна. Ийлдсийн АДМА-ы түвшин 1нг/мл-р ихсэхэд ЗШСИ 9.8%-иар нэмэгдэж үүнд нийт холестерол шууд хамааралтайгаар нөлөөлж байна.

Түлхүүр үг:

Асимметрик диметиларгинин, судас хатуурал, зүрх-шагайн судасны индекс, судасны хөшүүн чанар, холестерол

ABSTRACT

The study of the serum level of asymmetric dimethylarginine connecting with the vascular stiffness

Background: The endothelium is a key factor in keeping the vascular tone and structure normal. One of the mechanisms through which endothelial dysfunction develops involves elevation of the serum level of asymmetric dimethylarginine (ADMA). ADMA is a structural analogue of the amino acid L-arginine, but contains two methyl groups and acts as endogenous inhibitor of the endothelial nitric oxide synthase and the nitric oxide synthesis is suppressed. Using the cardio-ance vascular index which is the main indicator of vascular stiffness, it is possible to diagnose the atherosclerosis during the course of vascular endothelium functional change or before its clinical signs. Accordingly, studying the serum level of ADMA, one of the biomarkers to reveal the early stage changes of vascular endothelium activity, connecting with the vascular stiffness and other risk factors, it is potential to prevent from the troubles which are caused by atherosclerosis .

The aim of the study: To determine the serum level of asymmetric dimethylarginine which is the main indicator that shows the early stage changes of vascular endothelium and vascular stiffness connecting with the traditional risk factors of atherosclerosis.

Methods: 30 patients who were diagnosed with coronary atherosclerosis and 60 people who were referred to as comparatively healthy were involved in the study . The serum level of ADMA was determined by ELISA and the lipid level was measured by endpoint analysis.

Results: The serum level of ADMA, which was 12.9 ± 4 ng/ml in the control group and in the 27.8 ± 11.7 ng/ml case group, shows ($p < 0.0001$) its statistical significant difference. While the ADMA level was 17.4 ± 4.5 ng/ml in the 40-49 aged case group, 24.8 ± 8.3 ng/ml in the 50-59 aged group, 37.3 ± 9.07 ng/ml in the 60-69 aged group, as for the control group, the level was 11.04 ± 3.7 ng/ml in the 40-49 aged people, 13.7 ± 3.7 ng/ml in the 50-59 aged, and 18.6 ± 3.1 ng/ml in the 60-69 aged. It showed that, the increase related to the aging but there was no relevance ($p > 0.05$) to sex. The cardio angle vascular index (8.68 ± 0.8) in the case group had higher change as for the statistical significant than the control group (8.07 ± 0.6) and it showed that the vascular stiffness was increased.

When the serum level of ADMA increased by 1 ng/ml, the cardio angle vascular index raised by 9.8%. The logistic regression analysis results revealed that the serum level of ADMA influences more than the other indicators of atherosclerosis (OR= 1.675; CI

95% 1.007:1.168), and when the serum level of ADMA increased by 1 ng/ml, the risk of atherosclerosis raised by 1.6 times. The study result showed that when the total cholesterol and the level of low density lipoprotein increased by 1 ng/ml, the risk raised by 0.9%.

Conclusion: The serum level of ADMA had direct correlation with age. The increase raises more than the normal during the atherosclerosis, it creates the risks of atherosclerosis. When the serum ADMA level increased by 1ng/ml, the cardio ancle vascular index raised by 9.8%. It revealed that total cholesterol was dependent on it.

Key words: asymmetric dimethylarginine, atherosclerosis, vascular stiffness, cholesterol

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСАЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ	
1.1. Судалгааны ажлын үндэслэл	8
1.2. Хамгаалахаар дэвшүүлж буй асуудал	9
1.3. Судалгааны ажлын зорилго	9
1.4. Судалгааны ажлын зорилт	9
1.5. Судалгааны ажлын шинэлэг тал	9
1.6. Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	9
1.7. Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн илтгэл	10
1.8. Судалгааны ажлын үр дүнгээр хэвлүүлсэн бүтээл, өгүүлэл	10
1.9. Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал	11
1.10 Нэг сэдэвт бүтээлийн хэмжээ	11
БҮЛЭГ 2. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	
2.1. Эндотел түүний хэвийн үйл ажиллагаа	12
2.2. Эндотелийн үйл ажиллагааны алдагдал	13
2.3. Ийлдсийн Асимметрик Диметиларгинины тухай	15
2.4. АДМА-ы бионийлэгшил болон бодисын солилцоо	16
2.5. Судас хатуурлын эмгэгжамд АДМА-ы оролцоо	18
2.6. Судасны хөшүүн чанар ба зүрх шагайн судасны индекс	21
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	
3.1. Судалгааны хэрэглэгдэхүүн	24
3.2. Хяналтын бүлгийн шалгуур үзүүлэлт	24
3.3. Тохиолдлын бүлгийн шалгуур үзүүлэлт	25
3.4. Антропометрийн хэмжилт хийсэн аргачлал	25
3.5. ЗШСИ тодорхойлсон аргачлал	25
3.6. Ийлдсийн өөх тосны солилцооны үзүүлэлт тодорхойлсон аргачлал	29
3.7. Ийлдсийн АДМА-ы түвшинг тодорхойлсон аргачлал	31
3.8. Мэдээлэл боловсруулалт	33
БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	
4.1. Судалгаанд оролцогсдын ерөнхий төлөв	34
4.2. Ийлдсийн АДМА-ы түвшинг тодорхойлсон дүн	34
4.3. Ийлдсийн АДМА-ы түвшин ба ЗШСИ	36
4.4. Ийлдсийн АДМА ба судас хатуурлын зарим эрсдэлт хүчин	38

зүйлийн хамаарал

БҮЛЭГ 5. ХЭЛЦЭМЖ

5.1. Ийлдсийн АДМА-ы түвшин	48
5.2. Ийлдсийн АДМА-ы түвшин болон насжилт	49
5.3. Ийлдсийн АДМА-ы түвшин ЗШСИ-ийн хамаарал	49
5.4. Ийлдсийн АДМА ба судас хатуурлын зарим эрсдэлт хүчин	51

зүйлийн хамаарал

БҮЛЭГ 6. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	54
ТАЛАРХАЛ	55
НОМЗҮЙ	56
ХАВСРАЛТ	62

ТОВЧИЛСОН ҮГСИЙН ЖАГСААЛТ

АДМА	Асимметрик диметиларгинин
БЖИ	Биеийн жингийн индекс
БНЛП-ХС	Бага нягтралтай липопротеидын холестерол
ГАСХЗ	Гүрээний артерийн дотор ханын зузаан
ДАД	Диастолын артерийн даралт
ДЭМБ	Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага
ДДАГ	Диметиларгинин диметиламиногидролаз
ЗИӨ	Зүрхний Ишеми Өвчин
ЗШСИ	Зүрх-шагайн судасны индекс
ИНЛП-ХС	Их нягтралтай липопротеидын холестерол
ХС	Холестерол
САД	Систолын артерийн даралт
СДМА	Симметрик диметиларгинин
ТГ	Триглицерид
eNOS	Эндотелийн нитрик оксидсинтетаз
NO	Азотын дан исэл (нитрик оксид)

НОМЗҮЙ

1. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Williams KR, Paik WK, Kim S. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1995; 1248: 11 – 18
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373 – 376
3. Boger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atherosclerosis Suppl.* 2003; 4: 1-3
4. Lorin J, Guillard JC, Korandji C, Touzery C, Bichat F, Chagnon A, Cottin Y, Rochette L, Vergely C, Zeller M. High levels of asymmetric dimethylarginine are strongly associated with low HDL in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2013 Jun 6;8(6):e64796
5. Augustin HG, Kozian DH. Differentiation of endothelial cells: Analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 16:901, 1994
6. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in Mechanisms of Endothelium-Dependent Vasodilation in Health and Disease. *Microcirculation* 2013;20(3):239–247
7. Douglas B Cines, Eleanor S Pollak, Clayton A Buck, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *The Journal of The American Society of Hematology Blood* 1998; 91(10): 3527-3561.
8. Wilson SH and Lerman A. Function of Vascular Endothelium. *Heart Physiology and Pathophysiology* 2001;;27.
9. Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(3):591-602.
10. Paulo Roberto BE, et al. Endothelium dysfunction classification: Why is it still an open discussion? *International Journal of Cardiology* 2009; 137(2):175
11. Эрдэнэхүү Н. Судас хатуурлын эмгэгжам. *INNOVATION.* 2007;; p. 13-20.
12. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethyl arginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (Suppl. 12): S60 - S62
13. Klatt P, Schmidt K, Uray G, Mayer B. Multiple catalytic functions of brain nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* 1994; 268: 14781-14787
14. Д.Энэбиш. Бодисын солилцооны биохими. Улаанбаатар 2011; x70-71
15. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, WU M, Villalon P, Wolin MS, Stemerman MB. Native low-density lipoprotein increases endothelial nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ. Res.* 1995; 77: 510-518
16. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572 – 575
17. Boger RH, Zoccali C. ADMA: A novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patient with end-stage renal disease. *Atherosclerosis Suppl.* 2003; 4: 23-28
18. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, Whitley GS, Vallance P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 1533 - 1540

19. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092 – 3095
20. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway. Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569-2575
21. [Furchgott RF](#), [Zawadzki JV](#) *Circulation* 2001; 104: 2569-75. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens* 2006; 24:
22. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich JC, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001; 358: 2113-2117
23. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology & Therapeutics* 2004;102: 87– 96.
24. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, et al Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127-8.
25. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003; 108: 933-8
26. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493 e491-8
27. Leong T, Zylberstein D, Graham I, et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 961-7.
28. Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 954-60.
29. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557-6
30. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
31. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001; 358: 2113–17.
32. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652–58.
33. Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of N(G),N(G)- dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692:467–71.
34. Gorenflo M, Zheng C, Werle E et al. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 489–92.

35. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068–74.
36. Valkonen VP, Salonen JT et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 212–28.
37. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425–30.
38. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia. Effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 244–252.
39. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998; 62: 2425–30.
40. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1201–203.
41. St hlinger MC, Abbasi F, Chu JW et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420–26.
42. Tsikas D, Rode I, Becker T et al. Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF2 alpha in end-stage liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 1063–64.
43. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 808–13.
44. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5636–40.
45. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech*, 1980; 13: 175-184
46. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S: Noninvasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Res*, 1987; 21: 678- 687
47. Akira Takaki, Hiroshi Ogawa, Takatoshi Wakeyama, Takahiro Iwami, Masayasu Kimura, Yasuyuki Hadano, Susumu Matsuda, Yousuke Miyazaki, Tomoko Matsuda, Atsushi Hiratsuka, Masunori Matsuzaki, Cardio-Ankle Vascular Index is a New Noninvasive Parameter of Arterial Stiffness. *Circ J* 2007; 71: 1710–1714
48. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H: Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*, 2008; 72: 598-604
49. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, Tei C: Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 840-845
50. Yamamoto N, Yamanaka G, Ishikawa M, Takasugi E, Murakami S, Yamanaka T, Ishine M, Matsubayashi K, Hanafusa T, Otsuka K: Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009; 28: 153-158
51. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Himeno A, Majima T, Yamada K, Suganami T, Ogawa Y: Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. *Hypertens Res*, 2009; 32: 1004-1008
52. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Hiratsuka A, Matsuzaki M: Cardio-ankle vascular index is superior to brachial ankle

- pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*, 2008; 31: 1347-1355
53. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, Kubozono O, Tei C: Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J*, 2007; 71: 89-94
 54. Shuumarjav Uurtuya, Nobuyuki Taniguchi, Kazuhiko Kotani, Toshiyuki Yamada¹, Mikihiro Kawano, Nyamdavaa Khurelbaatar, Kouichi Itoh and Tserenkhuy Lkhagvasuren. Comparative study of the cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index between young Japanese and Mongolian subjects. *Hypertension Research* (2009) 32, 140–144
 55. Одхүү Э. Монгол хүний насжих үйл явцад ийлдсийн антиоксидант болон прооксидант тогтолцооны оролцоог судалсан нь нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: 2011
 56. Tanya I, Deneva-Koycheva, Lyudmila G. Plasma Asymmetric Dimethylarginine levels in healthy people. *Medical University Plovdiv* doi:10.2478/10153
 57. Ronald Mckechnie LM. Physical Activity and Coronary Heart Disease: Prevention and Effect on Risk Factors. *Cardiology in Review*. 2003 May; XI(1).
 58. World Health Organization. Global atlas on Cardiovascular disease prevention and control 2011. World Health Organization. 2011;: p. 7-15.
 59. [Hasanoğlu A](#), [Okur I](#), [Oren AC](#), [Biberoğlu G](#), [Oktar S](#), [Eminoğlu FT](#), [Tumer L](#). The levels of asymmetric dimethylarginine, homocysteine and carotid intima-media thickness in hypercholesterolemic children. [Turk J Pediatr](#). 2011 Sep-Oct;53(5):522-7.
 60. Lyudmila Vladimirova-Kitova, Dora Terzieva, Fedya Nikolov, Nonka Mateva Asymmetric dimethylarginine in hyper-cholesterolemic *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2007, vol. 13, book 1
 61. Douglas P Z, Libby P, Robert O B, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. In Genest J, Libby P, Antonio M G. *Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease*. New-York: Elsevier; 2012. p. 1013-1035.
 62. Xuewen Wang, Sex Differences in Lipid and Lipoprotein Metabolism: It's not just about Sex Hormones; *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(4):885-893
 63. Д.Мөнхбат, Х.Батбаяр, Л.Галцог. Атеросклерозын бүтэц зүйн өөрчлөлтийг хүний насны байдалтай уялдуулан судлах нь. *Био-Анагаахын эрдмийн чуулган* -56. УБ 2014:6-7
 64. Altan Onat, M.D, Gыlay Hergenз, Gыnay Can, Ahmet Karabulut. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers. *Turk Soc Cardiol* 2008;36(1):7-13
 65. Jee Eun Kwon, Sang-Wook Kim, Wang-Soo Lee; Joon Hwa Hong, Sharath Kumar; Eun Young Kim, Kwang Je Lee, Chee Jeong Kim, Dai Yun Cho, Tae Ho Kim. The Role of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as an Indicator of the Severity of Coronary Artery Disease - Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014;7(2_S):S25-S25. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.056
 66. Andrzej Sobczaka.B, Maciej Lukasz Goniewicz.C and Izabela Szoltysek-Boldysa. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis*. 2009 August ; 205(2): 357–359
 67. Katarzyna Krzyzanowska, Friedrich Mittermayer. Women Weight Loss Reduces Circulating Asymmetrical Dimethylarginine Concentrations in Morbidly Obese *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(12):6277–6281
 68. Palomo I, Contreras A, Alarcón LM, Leiva E, Guzmán L, Mujica V, Icaza G, Díaz N, González DR, Moore-Carrasco R. Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Epub* 2011 Mar 17;24(4):224-8.